CORONAVÍRUS
COVID-19

Vitamina D na prevenção e tratamento de pacientes com COVID-19

Março/2021
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS/SCTIE

NOTA TÉCNICA

ASSUNTO: Uso da Vitamina D na prevenção e tratamento de pacientes com COVID-19.

1. OBJETIVO

Esta nota técnica tem por objetivo analisar evidências científicas sobre o uso da Vitamina D na prevenção e tratamento de pacientes com COVID-19.

2. DA ANÁLISE

Condição clínica

O coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* 2), é um vírus zoonótico recém-emergente primariamente identificado em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China. A doença de coronavírus 2019 (COVID-19, do inglês *coronavirus disease*) nome oficial da doença de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) resulta em doença respiratória grave como pneumonia e insuficiência pulmonar, além de manifestações digestivas e sistêmicas (1,2).

Não há informações consistentes sobre a história natural do vírus nem medidas eficazes para manejo clínico dos pacientes infectados. Entretanto, sabe-se que o SARS-CoV-2 tem alta transmissibilidade e que pode persistir em diferentes tipos de superfície durante considerável espaço de tempo (3).

Em uma revisão sistemática com metanálise de 19 estudos publicados entre 1º de janeiro e 21 de fevereiro de 2020, foram sumarizadas as características clínicas e laboratoriais da COVID-19. As manifestações clínicas mais prevalentes foram febre (88,7%), tosse (57,6%) e dispneia (45,6%). Entre os achados laboratoriais foram relatados: a diminuição da albumina (75,8%), elevação da proteína C reativa (58,3%) e da lactato desidrogenase (LDH) (57,0%), linfopenia (43,1%) e a alta taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) (41,8%), como sintomas mais prevalentes (4). O tratamento da COVID-19 consiste atualmente em uma terapia de suporte para alívio de sintomas gripais.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou em 17 de janeiro de 2021 o uso emergencial de 6 milhões de doses da Coronavac, vacina desenvolvida pela farmacêutica chinesa

Sinovac em parceria com o Instituto Butantan, e de 2 milhões de doses da vacina da AstraZeneca/Universidade de Oxford. O esquema de vacinação teve início ainda no dia 17, em São Paulo, e em outros estados do país a partir do dia 18 de janeiro deste ano (5).

Tecnologia

Vitamina D é o nome genérico para compostos que exibem a atividade biológica do colecalciferol (vitamina D_3). O colecalciferol é a principal fonte alimentar de vitamina D e está presente principalmente em alimentos de origem animal, mas em pequenas quantidades, o que faz com que a disponibilidade da vitamina D pela dieta seja limitada. Assim, uma fração significativa da vitamina D_3 (estimada em cerca de 80%) depende majoritariamente da exposição ao sol, sendo produzida endogenamente na pele pela ação da luz ultravioleta (6).

Supõe-se que a maioria das pessoas precisa de vitamina D na dieta para atingir o nível sérico recomendado que, de acordo com a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML), consiste em valores normais a partir de 20 ng/mL e este valor permanece aceitável até os 60 anos de idade (7).

A vitamina D_3 (colecalciferol) é um medicamento aprovado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária com indicação para o tratamento auxiliar da desmineralização óssea pré e pós-menopausa, do raquitismo, da osteomalácia, da osteoporose e na prevenção de fraturas resultante de quedas em idosos com deficiência de vitamina D. Seu mecanismo de ação atua para regular positivamente a homeostasia do cálcio e do fosfato, facilitando a absorção desses íons no intestino delgado, o que potencializa sua mobilização nos ossos e diminui sua excreção renal. A dosagem terapêutica varia entre uma faixa de 1.000U.I. a 50.000U.I., dependendo da patologia e da deficiência sérica de vitamina D (8).

Principalmente obtida a partir da exposição ao sol, as concentrações séricas de vitamina D podem ser afetadas pelas estações do ano e, de fato, há estudos que apontam para uma diminuição das concentrações séricas de vitamina D no inverno, época em que há aumento de casos de gripe (9). Nesse sentido, pode haver uma relação inversamente proporcional à concentração de vitamina D e quadros de inflamação ou infecção viral (9,10).

Pergunta de pesquisa

Para nortear a busca na literatura foi formulada a pergunta estruturada de acordo com o acrônimo PICO (população, intervenção, comparador e *outcomes* [desfechos]), conforme **Quadro 1**.

Como se trata da análise de evidências de um tipo de tecnologia que, ao ser utilizada no tratamento de pacientes com COVID-19, espera-se a melhora dos parâmetros imunológicos de resposta à infecção pelo SARS-CoV-2, não se utilizou termos estruturados para especificar comparadores e desfechos. E para evitar a perda de informações relevantes, foram considerados durante a busca todos os tipos de estudos publicados. Para um cenário em que a busca resultasse em diferentes tipos de evidência, seriam consideradas elegíveis aquelas mais bem avaliadas de acordo com a hierarquia das evidências, considerando também a melhor qualidade metodológica dos estudos identificados.

QUADRO 1. Pergunta estrutura de pesquisa (PICO).

População	Pacientes com diagnóstico confirmado ou provável de infecção por SARS-CoV-2
Intervenção	Vitamina D
Comparador	Sem restrição
Desfechos (*outcomes)*	Sem restrição
Tipo de estudo	Sem restrição

Busca na literatura e seleção dos estudos

Com base na pergunta PICO estruturada, foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via PubMed), Embase e na iSearch COVID Portifolio (11), uma plataforma do NIH (*National Institute of Health*) que inclui artigos no PubMed e *preprints* dos sites arXiv, bioRxiv, ChemRxiv, medRxiv, Research Square e SSRN, que ainda estão em fase de revisão para publicação. A busca foi realizada em 06 de janeiro de 2021. As estratégias de busca estão descritas conforme o **Quadro 2**.

A triagem dos estudos foi realizada por meio do *software* Rayyan (12), em três etapas. Na primeira foram triados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Enquanto na segunda etapa, foi realizada avaliação do texto na íntegra dos estudos para confirmação da elegibilidade. Em uma terceira etapa, foram selecionadas as melhores evidências, de acordo com a hierarquia de evidências em saúde.

Dentre as referências recuperadas, foram consideradas elegíveis para análise crítica oito revisões sistemáticas de estudos observacionais (13–20).

QUADRO 2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Base	Estratégia	Localizados
Embase	('severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR 'covid19 virus' OR 'sars cov 2' OR sars2 OR '2019 ncov' OR '2019 novel coronavirus'/exp OR '2019 novel coronavirus' OR 'covid 19'/exp OR 'covid 19' OR '2019 novel coronavirus infection' OR '2019-ncov infection' OR 'covid-19 pandemic' OR 'coronavirus disease-19' OR '2019-ncov disease' OR covid19 OR '2019 novel coronavirus disease' OR 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019') AND ('vitamin d'/exp OR 'vitamin d' OR 'colecalciferol'/exp)	772
Medline (via Pubmed)	#1 ((((((((((COVID-19[Supplementary Concept]) OR (2019 novel coronavirus disease[Title/Abstract])) OR (COVID19[Title/Abstract])) OR (COVID-19 pandemic[Title/Abstract])) OR (SARS-CoV-2 infection[Title/Abstract])) OR (COVID-19 virus disease[Title/Abstract])) OR (2019 novel coronavirus infection[Title/Abstract])) OR (2019-nCoV infection[Title/Abstract])) OR (coronavirus disease 2019[Title/Abstract])) OR (coronavirus disease-19[Title/Abstract])) OR (2019-nCoV disease[Title/Abstract])) OR (COVID-19 virus infection[Title/Abstract]) #2 ((((vitamin d[MeSH Terms]) OR (vitamin d[Title/Abstract])) OR (cholecalciferol[MeSH Terms])) OR (ergocalciferols[MeSH Terms])) OR (25-hydroxyvitamin D[Supplementary Concept]) #3 #1 AND #2	490
iSearch COVID-19 portfolio	(COVID-19 OR 2019 novel coronavirus disease OR SARS-CoV-2 OR 2019 novel coronavirus disease OR coronavirus disease 2019 OR 2019-nCoV OR severe acute respiratory syndrome OR SARS virus) AND (vitamin d OR ergocalciferol OR cholecalciferol)	2296
Total de referências selecionadas (estudos observacionais de braço único, ensaios clínicos randomizados e não randomizados, revisões de escopo e revisões sistemáticas com metanálise)		94
Melhor evidência disponível (revisões sistemáticas com meta-análise)		8

Para a avaliar a qualidade das revisões sistemáticas apresentadas no corpo de evidência desta nota técnica, foi utilizada a ferramenta AMSTAR-2 (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*) (21).

Análise crítica dos estudos incluídos

Chen e colaboradores (2020) (15): o objetivo desta revisão sistemática com meta-análise foi determinar se a vitamina D sérica é independentemente associada à infecção e resultados clínicos de pacientes com COVID-19. Foram identificados seis estudos observacionais, três estudos de coorte e três estudos de caso-controle, que juntos somaram 377.265 pacientes. No geral, a análise categórica

mostrou que um baixo nível sérico de vitamina D está associado a um risco aumentado de infecção por COVID-19 (OR: 1,47, IC 95%: 1,09-1,97) e hospitalização (OR: 1,83, 95 % CI: 1,22-2,74), mas não ao óbito hospitalar (OR: 2,73, 95% CI: 0,27-27,61). Por outro lado, quando o nível sérico de vitamina D foi analisado como uma variável contínua, o aumento de cada 5 ng/ml na dosagem sérica de vitamina D não foi associado a nenhum risco aumentado de infecção por COVID-19 (OR: 1,04, IC 95%: 0,96-1,12) ou morte hospitalar (OR: 1,02, IC 95%: 0,93-1,12).

Os autores assumem que os resultados para o nível de vitamina D analisados, tanto como variável categórica como uma variável contínua são inconsistentes. Os autores relacionam a isso o número limitado de estudos incluídos na análise contínua, o que pode ser explicado por uma relação não linear de dose-resposta entre a vitamina D sérica e COVID-19, refletindo uma diferença significativa nos efeitos identificados. Portanto, foi admitida como principal limitação do estudo que um modelo linear (variável contínua) pode ser incapaz de realmente detectar o impacto dos níveis de vitamina D na COVID-19. Além disso, os autores atentam para o fato de que existem vários mecanismos fisiopatológicos subjacentes potenciais para a associação entre a deficiência de vitamina D sérica e COVID-19, dentre eles, fatores de risco preexistentes que não foram totalmente ajustados na análise. De acordo com a ferramenta de avaliação da qualidade de revisões sistemáticas, AMSTAR-2, esta é uma revisão de baixa qualidade.

Ghasemian e colaboradores (2020) (14)**:** nesta revisão sistemática, de qualidade moderada, foram meta-analisados seis estudos observacionais, representando uma soma de 3.822 participantes. A meta-análise indicou que 46,5% dos pacientes com COVID-19 estavam com deficiência de vitamina D (IC 95%: 28,2-65,8%) e em 43,3% dos pacientes, os níveis de vitamina D eram insuficientes (IC 95%: 27,4-60,8%). As evidências do estudo mostram que populações com níveis mais baixos de vitamina D podem ser mais suscetíveis à nova infecção por coronavírus. No entanto, devido a limitações do estudo não foi possível quantificar um limiar da vitamina D, com total confiança, para confirmar a relação entre a hipovitaminose e a susceptibilidade à infecção por SARS-Cov-2.

Também foi conduzida, pelos autores, uma investigação ecológica em 51 países, incluindo 408.748 participantes. As análises não indicaram nenhuma correlação entre os níveis de vitamina D e a taxa de recuperação (r = 0,041), bem como a taxa de mortalidade (r = -0,073) globalmente. No entanto, dada a latitude, uma pequena correlação inversa entre a taxa de mortalidade e o *status* da vitamina D foi observada em todo o mundo (r = -0,177). Na Ásia, uma correlação direta média foi observada para a taxa de recuperação (r = 0,317) e uma correlação inversa significativa para a taxa de mortalidade (r = -0,700) com o *status* de vitamina D em tais pacientes. Na Europa, não houve correlação para a recuperação (r = 0,040) e taxa de mortalidade (r = -0,035). No Oriente Médio, a taxa de recuperação (r = 0,267) e a taxa de mortalidade (r = -0,217) apresentaram correlação média. Na

América do Norte e na América do Norte, surpreendentemente, tanto a taxa de recuperação quanto a taxa de mortalidade demonstraram uma correlação direta, respectivamente (r = 1.000, r = 0,500). Na Oceania, inesperadamente, as taxas de recuperação (r = -1.000) e mortalidade (r = -1.000) estavam em correlação reversa considerável com os níveis de vitamina D.

Os autores demonstraram prudência na interpretação dos achados do estudo e sugerem ensaios clínicos randomizados para determinar com mais precisão a relação causal entre o *status* de vitamina D e a infecção por COVID-19, ainda que a investigação ecológica tenha resultado em correlações diretas e substanciais entre as taxas de recuperação e mortalidade de pacientes acometidos em diferentes países.

Ghasemian e colaboradores (2021) (17): nesta revisão, de qualidade moderada, foram metanalisados 23 estudos observacionais, 18 de natureza retrospectiva e cinco prospectivos, contendo amostras variando entre 19 a 7807 indivíduos, uma soma de 11.901 indivíduos. A meta-análise por pares mostrou que 41% dos pacientes diagnosticados com COVID-19 sofriam de deficiência de vitamina D (IC 95%, 29%-55%), sendo que em 42% dos pacientes, os níveis de vitamina D eram mais baixos do que a faixa normal (IC 95%, 24%-63%), e apenas 19% dos pacientes tinham níveis normais de vitamina D (IC 95%, 11%-32%). A concentração média de 25 (OH) D foi de 20,3 ng/mL entre todos os pacientes com COVID-19 (IC 95%, 11,5-28,1), sendo a concentração média de 16,0 ng/mL em casos graves (IC 95%, 12,1-19,8) e 24,5 ng/mL em casos não graves (IC 95%, 20,0-29,0).

A meta-análise mostrou que a chance de infecção para SARS-CoV-2 foi cerca de três vezes maior em indivíduos com deficiência de vitamina D e a probabilidade de desenvolver a doença grave em tais pacientes foi cerca de 5 vezes maior do que em pacientes sem a deficiência. No entanto, os achados também mostraram que a deficiência de vitamina D não tem associação significativa com as taxas de mortalidade em tais pacientes com COVID-19 (OR: 1,6, IC de 95%, 0,5-4,4).

Por meio da avaliação do perfil dos pacientes com COVID-19 dos estudos meta-analisados, foi possível identificar uma frequência de comorbidades importantes como hipertensão, doenças cardiovasculares, doença renal crônica, diabetes, obesidade e doenças respiratórias. Portanto, embora muitos estudos tenham relatado que a deficiência de vitamina D possa ser um dos fatores de risco críticos nos desfechos clínicos de pacientes com COVID-19, parece existir uma forte relação com fatores de risco básicos subjacentes e doenças preexistentes em tais pacientes, o que exclui a hipótese de que a piora clínica e mortalidade por COVID-19 possa estar associada à deficiência de vitamina D, isoladamente.

Liu e colaboradores (2021) (18): um total de dez estudos caso-controle, representados pela soma de 361.934 indivíduos compuseram esta revisão sistemática com meta-análise, avaliada de baixa

qualidade, de acordo com a ferramenta AMSTAR2. Para inclusão dos estudos, a população elegível foi considerada como pacientes com COVID-19 e status de vitamina D deficiente ou insuficiente, comparado a pacientes sem COVID-19. O desfecho primário foi a incidência da COVID-19. Oito estudos foram avaliados como de alta qualidade de evidência e dois como qualidade moderada. Quatro estudos reportaram resultados acerca da associação entre deficiência da vitamina D e infecção por COVID-19, sete estudos avaliaram os níveis séricos da vitamina D nos pacientes COVID-19 positivos e negativos, para estabelecer uma diferença média. No geral, o modelo de efeito fixo apresentado mostrou que a deficiência ou insuficiência de vitamina D foi associada a um risco aumentado de COVID-19 (OR 1,43, IC 95% 1,00–2,05). Além disso, os indivíduos COVID-19-positivos foram identificados com níveis mais baixos de vitamina D do que os indivíduos COVID-19-negativos (SMD [diferença média padronizada] -0,37, IC de 95% = -0,52 a -0,21). Heterogeneidade significativa foi identificada, no entanto, esta não foi explorada porque poucos estudos estavam disponíveis para cada *endpoint.* Gráficos de funil e testes de regressão de Egger revelaram viés de publicação significativo. Foi conduzida uma análise de sensibilidade para excluir o impacto de confundidores como idade e estação do ano na população analisada, o que resultou em uma diferença média não muito diferente daquela análise inicial (SMD = -0,46, IC 95%: -0,65 a -0,26). Em resumo, esta revisão sugeriu que o baixo nível de vitamina D sérica pode estar relacionado ao risco aumentado de COVID-19, no entanto, as limitações relacionadas à investigação da heterogeneidade identificada, as discrepâncias entre o tamanho amostral dos estudos selecionados e um importante viés de publicação detectado resultam em incerteza da relação causal entre a deficiência de vitamina D e a suplementação com vitamina D. Os autores da revisão sugerem cautela na interpretação dos resultados apresentados.

Pereira e colaboradores (2020) (13): foi conduzida uma revisão sistemática com meta-análise de 26 estudos observacionais (coorte prospectiva e retrospectiva, caso-controle, transversal e série de casos) que somaram 8176 pacientes com COVID-19, cuja idade média foi de 58 anos (IC 95%, 54-62%). Três estudos (quatro artigos publicados) registraram a ausência de associação estatisticamente significativa entre as concentrações de vitamina D <50 nmol/L e a infecção por COVID-19 (OR = 1,35; IC 95%: 0,80-1,88). No entanto, os valores de vitamina D sérica em pacientes com COVID-19 em relação aos saudáveis foram de baixa concentração. Em 17 estudos, foi observada prevalência de deficiência de vitamina D em 39% (IC 95%: 30-48%) dos indivíduos com COVID-19; a insuficiência dessa vitamina, reportada em 13 estudos, foi de 38% (IC 95%: 20-56%) neste grupo. Quanto à gravidade da doença, foi registrado que indivíduos com COVID-19 grave apresentam 65% (OR = 1,65; IC 95%: 1,30-2,09) mais deficiência de vitamina D em comparação com casos leves da doença. Em uma análise com oito estudos, foi registrado que os pacientes com COVID-19 grave têm 15,63 nmol/L da vitamina (IC 95%: 27,73-3,53). Em outros três estudos, uma concentração de vitamina D de menos de 75 nom/L

aumentou a hospitalização para COVID-19 (OR = 1,81, IC 95%: 1,41-2,21) e essa deficiência foi associada à mortalidade de COVID-19 (OR = 1,82, IC 95%: 1,06-2,58).

Os resultados desta revisão sugerem que a deficiência de vitamina D pode apresentar associação com a gravidade do COVID-19, principalmente em idosos. O que pode ser explicado pela menor exposição ao sol e por menores valores de 7-deidrocolesterol na pele, o que compromete a síntese cutânea de 25 (OH) D na terceira idade. No entanto, as limitações da meta-análise devem ser consideradas para interpretação desse achado.

Como limitações é importante destacar que os resultados dos estudos incluídos na revisão não foram estratificados de acordo com o sexo dos participantes, por exemplo, o que pode ser prejudicial para a validade de alguns achados, já que a composição corporal e o percentual de gordura corporal diferem entre homens e mulheres e podem afetar os níveis de vitamina D e a gravidade do COVID-19. Além disso, os estudos primários incluídos mostraram várias divergências metodológicas que impedem explorar a heterogeneidade da meta-análise e realizar análises de subgrupos devido a variáveis de confusão, portanto, um alto risco de viés a considerar. Isso pode ter ocorrido porque os estudos primários foram conduzidos exclusivamente com amostras de base hospitalar e, por sua vez, os dados nesses estudos são retirados de fontes secundárias, como registros em prontuários de pacientes.

Pranta e colaboradores (2020) (16): foi conduzida revisão com meta-análise de 17 estudos observacionais que, em grande maioria, relataram uma associação positiva entre a suficiência de vitamina D, o *status* de COVID-19 e os resultados de saúde. Pacientes com deficiência de vitamina D (<25 ng/mL) têm 5,84 vezes [OR ajustado = 6,84, p = 0,01] mais probabilidade de morrer de COVID-19 em comparação com as pessoas com níveis normais de vitamina D. Um outro estudo também indicou que a deficiência de vitamina D está associada a maior risco de morte com *Hazard Ratio* (HR) de 14,73, p <0,001. Pessoas com deficiência de vitamina D (<12 ng/mL) tinham 2,2 vezes [OR ajustado = 3,2, p = 0,07] mais probabilidade de desenvolver COVID-19 grave após ajuste de fatores de confusão como idade, sexo, obesidade, doença cardíaca e doença renal em comparação com o número suficiente de pessoas com vitamina D. Um estudo ainda apontou que, após o controle de fatores de confusão, os pacientes com baixo nível de 25 (OH) D (<30 ng/mL) têm maior probabilidade [OR ajustado = 1,45, p = <0,001] de serem infectados por COVID-19 em comparação com os pacientes com 25 (OH) nível de Vitamina D > = 30 ng/mL.

Esta revisão sistemática, avaliada como de baixa qualidade, sugere que há uma possibilidade de que a suplementação de vitamina D possa reduzir a gravidade e mortalidade por COVID-19, especialmente em pacientes e populações com alta prevalência de deficiência da vitamina. Diante disso, os autores recomendam a necessidade de encorajar as pessoas a ingerir alimentos ricos em

vitamina D, como peixe, carne vermelha, fígado e gema de ovo, a fim de fortalecer seu sistema imunológico. No entanto, os estudos revisados são baseados em dados transversais, observacionais e prospectivos e não fornecem indicação dos agentes causadores relevantes e mecanismos pelos quais a vitamina D atua como um efeito protetor ou mitigador contra COVID-19. Essa limitação não sugere que as evidências de associação positiva entre a vitamina D e o status de COVID-19 devam ser descartadas, mas alertam para o cuidado na interpretação dos resultados apresentados.

Shah e colaboradores (2021) (19)**:** essa meta-análise envolveu dados agrupados de 532 pacientes hospitalizados (189 em suplementação de vitamina D e 343 em tratamento placebo) por COVID-19 de três estudos (dois ensaios clínicos randomizados, sendo um *open label*, e um estudo de caso-controle retrospectivo). Estatisticamente foi observada menor necessidade de UTI em pacientes com suplementação de vitamina D comparado a pacientes sem suplementação (OR 0,36; IC 95%: 0,210-0,626). No entanto, ele sofreu de heterogeneidade significativa, que reduziu após a análise de sensibilidade. Em caso de mortalidade, os suplementos de vitamina D apresentam resultados comparáveis ao tratamento com placebo / cuidados habituais (OR 0,93; IC 95%: 0,413-2,113; p = 0,87).

Os estudos não mostraram qualquer viés de publicação e tiveram avaliação de qualidade avaliada como moderada. No entanto, como esta meta-análise foi baseada em relatórios de resultados muito iniciais que exploram o impacto da vitamina D em vários indicadores de resultados de COVID-19, algumas limitações inerentes da revisão cabem ser citados, como: o número limitado de informações sobre o efeito de várias doses e a duração apropriada da terapia no resultado de interesse; impossibilidade de avaliar o impacto da suplementação em pacientes com deficiência grave de vitamina D no início do estudo; as características basais da população inscrita nos estudos eram heterogêneas em relação a outras comorbidades, impossibilitando a avaliação do efeito da vitamina D nesses subgrupos. Os resultados da meta-análise sugerem um papel potencial de vitamina D na redução da gravidade do COVID-19, porém evidências adicionais, com tamanho amostral maior e do tipo prospectivo são necessários para substanciá-los. Esta revisão sistemática foi avaliada como de baixa qualidade, pela ferramenta AMSTAR2.

Yisak e colaboradores (2021) (20)**:** os nove estudos incluídos nesta revisão sistemática, de qualidade moderada, resultaram em somatória de 1.005.042 participantes (diagnosticados com COVID-19). O número de participantes neste estudo difere do estudo observacional retrospectivo menor na Itália de 42 pacientes com COVID-19 e um estudo maior envolvendo 1.000.000 participantes em 20 países europeus. Ao todo, foram incluídos quatro estudos transversais, uma coorte prospectiva e outra retrospectiva, um estudo de caso-controle por inquérito, um estudo observacional retrospectivo e um ensaio clínico randomizado. Sete (77,8%) dos estudos incluídos mostraram que o

status de vitamina D estava relacionado à infecção, gravidade ou morte por COVID-19. Quatro dos sete mostraram associações positivas entre o status de vitamina D e infecção por SARS-CoV 2. Associações de gravidade e mortalidade de COVID-19 com o status de vitamina D foram relatadas em quatro dos sete estudos.

É importante ressaltar que o ensaio clínico randomizado teve como período de acompanhamento dos pacientes, um intervalo de apenas cinco dias. Os demais estudos tiveram períodos um pouco maiores, variando de 12 a 90 dias de acompanhamento dos pacientes. Considerando o período de acompanhamento destes estudos, outro fator a ser considerado para interpretação dos resultados desta revisão sistemática é que os dados obtidos dos noves estudos não foram metanalisados, resultando em uma conclusão em favor da correlação entre vitamina D e a infecção de COVID-19 a partir dos resultados apresentados por maioria simples destes estudos.

Ensaios clínicos

A plataforma de registro de ensaios clínicos *ClinicalTrial.gov* também foi consultada, em 26 de março de 2021. Foram utilizados os termos de busca: *SARS-COV-2, COVID-19, 2019 novel coronavirus, 2019-nCoV, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, Wuhan coronavirus, COVID* e *Vitamin D*.

Quarenta e seis estudos, cuja intervenção de interesse é o uso da vitamina D no tratamento ou cuidado da COVID-19, foram identificados na plataforma *ClinicalTrial.gov*. Dentre os estudos, 11 não iniciaram recrutamento de pacientes de pesquisa, outros 30 estão atualmente recrutando pacientes, dois foram suspensos e sete possuem *status* de estudo completo. Dentre os estudos completos, o primeiro (NCT04407572) trata-se de um estudo de caso controle retrospectivo com 44 gestantes de 18 a 45 anos, positivas para COVID-19 de acordo com teste de PCR, cujo objetivo é avaliar se há relação entre os níveis de vitamina D, b12 e zinco com a infecção viral. O segundo estudo completo (NCT04435119) trata-se de uma coorte prospectiva com 96 residentes de casa de repouso, com 70 anos ou mais, cujo objetivo é determinar se a suplementação de vitamina D3 administrada durante ou no mês anterior ao COVID-19, foi eficaz para melhorar a sobrevida dos idosos infectados com COVID-19 em comparação com aqueles que receberam suplementação há mais tempo.

O terceiro estudo completo (NCT04407286) é um ensaio clínico de braço aberto, ainda em fase 1, que teve como objetivo medir os níveis de vitamina D em 41 adultos com COVID-19. Os participantes com baixos níveis de vitamina D receberam uma suplementação diária por duas semanas, a uma dosagem de 10 mil UI/dia, se a idade do participante fosse compreendida entre 18 a 69 anos, ou 15 mil UI/dia, se a idade fosse igual ou superior a 70 anos. Depois de duas semanas foi realizada coleta de sangue, montagem de um painel metabólico abrangente e um hemograma

completo com diferencial. Se os níveis de vitamina D ainda estiverem abaixo de 30 ng/ml, foi mantida a suplementação por mais 3 semanas. Se os níveis de vitamina D estivessem em 30-49 ng / ml, manteve-se uma suplementação de 5 mil UI/dia. Foram preenchidos questionários sobre os sintomas de COVID-19 em 2, 4 e 6 semanas após o início do tratamento.

No quarto estudo completo (NCT04449718), foram incluídos 240 participantes em um ensaio clínico randomizado duplo-cego, placebo controlado. Todos os indivíduos receberam 200 mil UI de vitamina D na admissão do estudo e prosseguiram os cuidados convencionais para os casos de COVID-19 adotados na prática clínica. Como desfechos primário, foi analisada a duração do tempo de hospitalização, seguidos dos desfechos secundários: mortalidade, número de casos admitidos em unidades de tratamento intensivo (UTI), duração do uso de ventilação mecânica e índice de marcadores inflamatórios, incluindo a própria vitamina D. Nenhum dos quatro estudos completos possuem resultados disponíveis no site ou em forma de publicação, para análise.

O quinto estudo completo (NCT04709744) teve como pergunta de pesquisa, avaliar o impacto do nível sérico de vitamina D em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) com doença COVID-19, na gravidade da infecção, duração do curso da doença COVID-19. Esta pergunta foge ao contexto de análise da presente nota técnica, portanto não será aqui discutido. De qualquer forma, cabe informar que os resultados deste estudo não foram publicados no site de registros consultado.

O sexto estudo completo identificado (NCT04793243) teve como objetivo determinar as concentrações séricas basais de vitamina D em pacientes ambulatoriais com COVID-19 assintomáticos ou levemente sintomáticos, bem como avaliar os efeitos da suplementação com 10.000 UI/dia de vitamina D3 e sua relação com parâmetros bioquímicos e características clínicas. Foram incluídos 42 participantes, que foram divididos em dois grupos, um com 22 pacientes, que fizeram ingestão oral de 10.000 UI/dia de vitamina D3 por duas semanas, e outro grupo com 20 pacientes, que não receberam suplementação oral da vitamina. Os desfechos investigados incluíram: nível de vitamina D, correlação entre níveis de dímero D e vitamina D, correlação entre níveis de transferrina e vitamina D, correlação entre níveis de ferritina e vitamina D e por, por último, efeitos da suplementação de vitamina D3, todos em pacientes com COVID-19.

O sétimo estudo completo identificado (NCT04733625), trata-se de um ensaio clínico randomizado controlado por placebo, cujo objetivo foi explorar o efeito da administração de vitamina D na infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2. Foram incluídos 40 pacientes idosos com diabetes e COVID-19, que receberam vitamina D por via intramuscular, em comparação com 16 pacientes idosos com diabetes da mesma faixa etária com COVID-19, usados como controle. Dados clínicos, laboratoriais, de tratamento e de resultados foram registrados após seis semanas de

acompanhamento, especialmente admissões na UTI e progressão da COVID-19. Os resultados deste estudo também não estão disponíveis para consulta.

Recomendações internacionais

Duas análises rápidas publicadas na Inglaterra (22,23), concluíram que não há evidências suficientes para determinar que há relação causal entre as suplementações de vitamina D na redução do risco de infecções, gravidade, hospitalização e mortalidade da COVID-19. Com base nesses documentos, o NICE (*National Institute for Clinical Excellence*), serviço nacional de saúde inglês, publicou uma diretriz (24) sobre o uso de vitamina D no contexto da COVID-19. A diretriz engloba adultos, jovens e crianças em hospitais e ambientes comunitários e indica que a vitamina D é importante para a saúde óssea e muscular, tendo importante papel na resposta imunológica aos vírus respiratórios. No entanto, no painel de recomendações, há relato de que há poucas evidências do uso de suplementos de vitamina D para prevenir ou tratar COVID-19. Foi expressa preocupação sobre a ingestão de suplementos de vitamina D para enfatizar as orientações já existentes que incluem tomar um suplemento contendo 10 microgramas (400 unidades) de vitamina D diariamente entre outubro e início de março, quando as pessoas no Reino Unido não produzem vitamina D suficiente com a luz solar, devido ao inverno. Foi enfatizado que isso pode ser particularmente importante durante a pandemia de COVID-19, quando as pessoas podem ficar dentro de casa mais do que o normal.

Em março de 2020, uma iniciativa internacional que trabalha em conjunto com a Organização Mundial da Saúde (OMS), denominada COVID-NMA, liderada por uma equipe de pesquisadores da Cochrane e de outras instituições (*Université de Paris, Inserm, CNRS, Centro de Medicina Baseada em Evidências Odense* (CEBMO), *University of Southern Denmark, Odense University Hospital, Epistemonkos Foundation, Fondazione IRCCS Ca 'Granda Ospedale Maggiore Policlinico, University of Milan*), vem realizando um mapeamento vivo de todas as evidências de ensaios clínicos registrados para informar decisões de saúde, produzindo uma síntese relevante, acessível, atualizada e confiável de evidências de alta qualidade sobre a eficácia e segurança das intervenções para a prevenção ou tratamento de COVID -19. Um desses mapeamentos vivos foi consultado para evidências relacionadas ao uso da vitamina D no tratamento de pacientes com COVID-19. O sumário de evidências para os desfechos de progressão da infecção (RR 0,04, IC 95%: 0,01-0,29), eventos adversos (RR 2,98, IC 95%: 0,12-72,30) e mortalidade por todas as causas (RR 0,56, IC 95%: 0,05-5,85), foram avaliados com certeza da evidência muito baixa, baixa e muito baixa, respectivamente, sendo que apenas o primeiro desfecho resultou em significância estatística em favor do uso da vitamina D para redução da progressão da infecção da COVID-19 (25).

Considerações

Considerando os mecanismos pelos quais a vitamina D auxilia na prevenção de diferentes infecções virais já conhecidas, a hipótese de que suplementação com vitamina D possa ter efeitos compatíveis em casos de COVID-19 parece promissora. No entanto, pouco se sabe a respeito das características clínicas, a progressão e a gravidade desta infecção. A dificuldade em determinar esses fatores pode ser explicada por condições preexistentes e outros fatores de risco, como idade avançada, diabetes e obesidade, mas por outro lado, também não há evidências que expliquem a variação na gravidade de pacientes previamente saudáveis e a taxa significativa de infecções graves entre os pacientes mais jovens.

Um número substancial e crescente de evidências que recomendam a suplementação com vitamina D como um importante agente de suporte ao sistema imunológico, principalmente na regulação da resposta contra a COVID-19 está disponível na literatura científica atualmente, no entanto, uma absoluta maioria trata-se de estudos observacionais.

3. CONCLUSÕES

Foram identificadas por busca sistemática da literatura, oito revisões sistemáticas, cinco de baixa qualidade e três de qualidade moderada, majoritariamente contendo evidências de estudos observacionais, com importantes limitações a serem consideradas para interpretação dos seus achados.

Corroborando com a opinião de agências de saúde internacionais, esta análise da literatura representa um corpo de evidência pouco robusta acerca da associação entre os níveis de vitamina D séricos e a gravidade, risco ou mortalidade da infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), causador da COVID-19. É prudente aguardar os resultados de ensaios clínicos randomizados, estudos com maior qualidade e rigor metodológico para análise conclusiva desta questão.

4. REFERÊNCIAS

1. Bonilla-Aldana DK, Katterine Bonilla-Aldana D, Dhama K, Rodriguez-Morales AJ. Revisiting the One Health Approach in the Context of COVID-19: A Look into the Ecology of this Emerging Disease

[Internet]. Vol. 8, Advances in Animal and Veterinary Sciences. 2020. Disponível em: http://dx.doi.org/10.17582/journal.aavs/2020/8.3.234.237

2. Ahn D-G, Shin H-J, Kim M-H, Lee S, Kim H-S, Myoung J, et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). J Microbiol Biotechnol. 28 de março de 2020;30(3):313–24.

3. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 5 de abril de 2020]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention

4. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis. 13 de março de 2020;101623.

5. CNN. Veja quando começa a vacinação contra a COVID-19 em cada estado [Internet]. CNN Brasil. [citado 24 de março de 2021]. Disponível em: https://www.cnnbrasil.com.br/nacional/2021/01/18/veja-quando-comeca-a-vacinacao-contra-a-covid-19-em-cada-estado

6. Wimalawansa SJ. Vitamin D in the new millennium. Curr Osteoporos Rep. março de 2012;10(1):4–15.

7. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicinal Laboratorial e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Intervalos de Referência da Vitamina D – 25(OH)D [Internet]. [citado 25 de agosto de 2020]. Disponível em: http://www.sbpc.org.br/wp-content/uploads/2017/12/PosicionamentoOficial_SBPCML_SBEM.pdf

8. ADDERA D3 - Mantecorp Farmasa [Internet]. Consulta Anvisa. Bula de medicamento. [citado 5 de abril de 2020]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351651342200927/?substancia=3337

9. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. Am J Clin Nutr. maio de 2010;91(5):1255–60.

10. Manion M, Hullsiek KH, Wilson EMP, Rhame F, Kojic E, Gibson D, et al. Vitamin D deficiency is associated with IL-6 levels and monocyte activation in HIV-infected persons. PLoS One. 2 de maio de 2017;12(5):e0175517.

11. National Institutes of Health - COVID 19 - Office of Portfolio Analysis [Internet]. [citado 23 de setembro de 2020]. Disponível em: https://icite.od.nih.gov/covid19/search/

12. Rayyan QCRI [Internet]. [citado 5 de maio de 2020]. Disponível em: https://rayyan.qcri.org

13. Pereira, M Damascena, A D Azevedo, L M G Oliveira, T A Santana, J M. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. Food Science and Nutrition [Internet]. 4 de novembro de 2020 [citado 7 de janeiro de 2021]; Disponível em: https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1841090

14. Ghasemian R, Shamshirian A, Heydari K, Malekan M, Alizadeh-Navaei R, Ebrahimzadeh MA, et al. The Role of Vitamin D in The Age of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis Along with an Ecological Approach. Infectious Diseases (except HIV/AIDS). medRxiv; 2020.

15. Chen J, Xie L, Yuan P, Ma J, Yu P, Zheng C, et al. Low serum vitamin D level and COVID-19 infection and outcomes, a multivariate meta-analysis [Internet]. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1101/2020.10.24.20218974

16. Das P, Samad N, Ahinkorah BO, Peprah P, Mohammed A, Seidu A-A. Effect of Vitamin D deficiency on COVID-19 status: A systematic review [Internet]. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1101/2020.12.01.20242313

17. Ghasemian R, Shamshirian A, Heydari K, Malekan M, Alizadeh-Navaei R, Ebrahimzadeh MA, et al. The role of vitamin D in the age of COVID-19: A systematic review and meta-analysis [Internet]. bioRxiv. medRxiv; 2020. Disponível em: http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.05.20123554

18. Liu N, Sun J, Wang X, Zhang T, Zhao M, Li H. Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2 de janeiro de 2021;104:58–64.

19. Shah K, Saxena D, Mavalankar D. Vitamin D supplementation, COVID-19 & Disease Severity: A meta-analysis. QJM [Internet]. 24 de janeiro de 2021; Disponível em: http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcab009

20. Yisak H, Ewunetei A, Kefale B, Mamuye M, Teshome F, Ambaw B, et al. Effects of Vitamin D on COVID-19 Infection and Prognosis: A Systematic Review. Risk Manag Healthc Policy. 7 de janeiro de 2021;14:31–8.

21. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 21 de setembro de 2017;358:j4008.

22. National Institute for Health and Care Excellence. Evidence reviews for the use of vitamin D supplementation as prevention and treatment of COVID-19 [Internet]. NICE; dec, 2020 [citado 26 de março de 2021]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ng187/evidence/evidence-reviews-for-the-use-of-vitamin-d-supplementation-as-prevention-and-treatment-of-covid19-pdf-8957587789

23. Vitamin D and covid-19 [Internet]. Royal Society. [citado 08 de julho de 2020]. Disponível em: https://royalsociety.org/-/media/policy/projects/set-c/set-c-vitamin-d-and-covid-19.pdf

24. Overview | COVID-19 rapid guideline: vitamin D | Guidance | NICE. [citado 8 de janeiro de 2021]; Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ng187

25. Cochrane, Université de Paris, Inserm, CNRS, Centro de Medicina Baseada em Evidências Odense (CEBMO), University of Southern Denmark, Odense University Hospital, Epistemonkos Foundation, Fondazione IRCCS Ca 'Granda Ospedale Maggiore Policlinico and University of Milan. PHARMACOLOGIC TREATMENTS FOR COVID-19 PATIENTS - VITAMIN D VS STANDARD CARE/PLACEBO [Internet]. [citado 26 de março de 2021]. Disponível em: https://covid-nma.com/living_data/index.php?comparison=164